Aus den wissenschaftlichen Laboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Basel

Die Beeinflussung des experimentellen Hochdrucks an der Ratte durch Methylthiouracil, Jod und Thyroxin

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen
Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Hanspeter Bächtold
von Basel

Basel, 1950
Buchdruckerei Gasser & Cie. A.-G., Basel

Aus den wissenschaftlichen Laboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Basel

Die Beeinflussung des experimentellen Hochdrucks an der Ratte durch Methylthiouracil, Jod und Thyroxin

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen
Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von
Hanspeter Bächtold
von Basel

Basel, 1950

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag
von Professor Dr. Rolf Meier
am 2. Dezember 1949

Die Arbeit wurde ausgeführt auf Anregung und unter Leitung
von Professor Dr. Rolf Meier

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544315_0071

Einleitung

1938 haben Glenn und Lasher (1) mitgeteilt, dass der nach der Methode von Goldblatt erzeugte experimentelle Hochdruck am Hund durch totale Thyreoidektomie nicht beeinflusst wird. Es war daher überraschend, als einige Jahre später, nachdem in der Zwischenzeit insbesondere durch die Untersuchungen von Astwood (2) die schilddrüsenhemmende Wirkung von Thioharnstoff und Thiouracilderivaten bekannt geworden war, von Wastl (3) mitgeteilt wurde, dass der experimentelle renale Hochdruck an der Ratte durch Thioharnstoff gesenkt werden kann. Auffallend war dabei, dass in den von Wastl angegebenen Versuchen eine Blutdrucksenkung bereits mit niedrigen Dosen von Thioharnstoff, die nur zu einer geringfügigen oder keiner nachweisbaren Senkung des Grundumsatzes führen, erzielt wurde. In Anbetracht der günstigen Wirkung der thyreostatischen Stoffe auf Herz und Kreislauf beim Morbus Basedow, wurden auch mehrfach Versuche unternommen, bei nicht hyperthyreotisch bedingten Kreislauferkrankungen Methylthiouracil oder ähnliche Verbindungen anzuwenden, doch war weder bei Hypertonikern (4) noch bei Angina pectoris oder Herzinsuffizienz (5) eine sichere Wirkung nachweisbar. Diese Behandlungsmethode hat sich bisher ebensowenig einbürgern können wie die vor Jahren empfohlene Behandlung schwerer Zustände von Angina pectoris durch operative Entfernung der Schilddrüse.

Obwohl somit die klinischen Erfahrungen mit der Verwendung schilddrüsenhemmender Substanzen bei Kreislauferkrankungen, insbesondere beim Hypertonus, bisher unbefriedigend verlaufen sind, schien es trotzdem von Interesse, die von Wastl für Thioharnstoff beschriebene Wirkung auf den experimentellen Hypertonus auch für andere thyreostatische Stoffe nachzuprüfen und darüber hinaus Untersuchungen über die Beziehung zwischen Schilddrüsenfunktion und experimentellen Hochdruck anzustellen. Dabei bot die bei uns in den letzten Jahren entwickelte Methode zur Erzeugung des experimentellen Hochdruckes an der Ratte (6) eine Voraussetzung für diese Versuche.

Es wurde zunächst untersucht, inwieweit die durch Nierenkompression erzeugte Blutdrucksteigerung durch verschiedene Dosen von Methylthiouracil beeinflusst werden kann und zwar im Vergleich mit den von Wastl für Thioharnstoff mitgeteilten Befunden. In Erweiterung dieser Untersuchungen wurde dann der Einfluss gesteigerter Schilddrüsentätigkeit nach Gaben von Jod und Thyroxin auf Entwicklung und Verlauf des experimentellen Hochdruckes geprüft sowie die gegenseitige Beeinflussung schilddrüsenhemmender und -fördernder Substanzen. Dabei wurde der Zeitpunkt der Behandlung mit schilddrüsenaktiven Substanzen verschieden gewählt. Es wurde zunächst die eigentliche „therapeutische" Wirkung auf den bereits voll entwickelten Hochdruck geprüft und zum andern versucht, durch prophylaktische Gabe vor und gleichzeitig mit der Operation eine Wirkung auf die Entwicklung des Hochdruckes zu erzielen. Durch diese kurative und prophylaktische Anwendung schilddrüsenwirksamer Substanzen war die Möglichkeit gegeben, den experimentellen renalen Hochdruck zu verschiedenen Zeitpunkten seiner Entwicklung zu beeinflussen. Die Untersuchungen gliedern sich in die folgenden Gruppen:

1. Beeinflussung des experimentellen Hochdruckes durch Methylthiouracil in verschiedener Dosierung bei zeitlich unterschiedlichem Einsetzen der Behandlung.

2. Beeinflussung des normalen Blutdruckes und des experimentellen Hochdruckes durch Jod und Thyroxin, ebenfalls bei zeitlich verschiedenem Einsetzen der Behandlung.
3. Gegenseitige Beeinflussung von Methylthiouracil und Jod, bzw. Thyroxin bezüglich ihrer Wirkung auf Entwicklung und Verlauf des experimentellen Hochdruckes.
4. Versuch einer Beeinflussung der Methylthiouracilwirkung durch eine sympathikolytisch wirkende Substanz (Priscol), um abzuklären, ob sich die Methylthiouracilwirkung auf den experimentellen Hochdruck durch ein Sympathikolytikum beeinflussen lässt.

Diese verschiedenen Gruppen wurden durch eine Reihe von Untersuchungen, die als Ziel die Abklärung des Wirkungsmechanismus der schilddrüsenaktiven Substanzen, bzw. der Zusammenhänge zwischen Schilddrüse und experimentellem Hochdruck hatten, ergänzt.

Methodik

Die Versuche wurden an männlichen Albinoratten mit einem Anfangsgewicht von 100–150 g durchgeführt. Die Nahrung bestand aus einem Körnerfutter (Mischung aus Hirse, Haferflocken, Hanfsamen, Sonnenblumensamen) und verdünnter Milch. Zweimal wöchentlich erhielten die Tiere einen aus verschiedenen pflanzlichen Mehlen (Vollweizenmehl, Maisgries, Reismehl, Brennesselpulver) Vitaminzusätzen (Hefe, Lebertran) mit Milchpulver und Wasser angerührten Brei.

Die für die Erzeugung des experimentellen Hochdruckes verwendete Technik wurde zuerst von Meier und Zbinden (6) angegeben, später dann von Zbinden (7) und Stricker (8) etwas modifiziert. Das Prinzip der Operation besteht darin, dass die rechte Niere exstirpiert und gleichzeitig die linke Niere mit einer aus Zelluloseazetat bestehenden Hülle eingekapselt wird, wobei der Nierenstiel frei bleibt. Der durch die Kapsel auf die Niere allseitig ausgeübte Druck wird verstärkt durch die infolge Exstirpation der anderen Niere ausgelöste kompensatorische Hypertrophie. Der Blutdruckanstieg ist weitgehend abhängig von der Stärke der Nierendrosselung, d.h. je fester die Kapsel die Niere umgibt, um so rascher und stärker entwickelt sich ein Hochdruck. Bei zu starker Nierendrosselung kommt es nach raschem Druckanstieg zu Gewichtsabfall, Verschlechterung des Allgemeinzustandes und Exitus infolge Niereninsuffizienz. Bei richtiger Anlegung der Kapsel soll der Blutdruck im Verlaufe von 3–4 Wochen nach der Operation etwa auf Werte zwischen 160 und 180 mm Hg ansteigen. Nach 4–6 Wochen wird die um die Niere gelegte Kapsel wieder entfernt. Der Druck zeigt im Anschluss daran meist einen leichten Abfall, steigt jedoch in den folgenden Wochen in der Regel wieder etwas an. Wird nicht dekapsuliert, so kommt es nach einigen Wochen meist zu Gewichtsstillstand, bzw. -abfall und Exitus der Tiere.

Die Druckmessung wurde mit einer auf Grund der Angaben von Williams, Grollman und Harrison (9) etwas modifizierten Apparatur vorgenommen. Da es sich dabei um eine plethysmographische Methode handelt, kann nur der systolische Druck mit genügender Genauigkeit bestimmt werden. Die Messung erfolgt am Schwanz des Tieres. Die plethysmographischen Schwankungen werden direkt an der Glaskapillare des Plethysmographen abgelesen. Die Messungen wurden zunächst in leichter Aethernarkose ausgeführt, wobei stets 3–4 Ablesungen vorgenommen wurden, von denen meist die letzte, am erwachenden Tier erhaltene, ausgewertet wurde. Vergleichsmessungen am narkotisierten und nicht narkotisierten Tier ergaben keine wesentliche Beeinflussung der Blutdruckwerte durch die Narkose. Bei späteren Versuchen wurden die meisten Blutdruckmessungen ohne Narkose ausgeführt. Dafür hat es sich bewährt, den Plethysmographen mit Wasser von etwa 40° C zu füllen, da infolge der dadurch

eintretenden Gefässerweiterung die pulsatorischen Schwankungen in der Kapillare und die Volumenzunahme bei Erreichen des systolischen Druckes deutlicher werden.

Die Messung des Blutdruckes wurde wöchentlich einmal gleichzeitig mit einer Gewichtsbestimmung vorgenommen.

Da die nach Operation der Tiere erreichte Druckhöhe Schwankungen zeigte, ist es für eine sichere Beurteilung der erzielten Beeinflussung der Drucksteigerung oder des Druckverlaufes erforderlich, jeweils 10–20 Tiere pro Versuchsgruppe zu operieren und die Mittelwerte für Druckverlauf und Gewicht zum Vergleich heranzuziehen.

Im einzelnen wurden die folgenden Versuchsanordnungen gewählt:

1. Beeinflussung des Hochdruckes durch Methylthiouracil, das in Dosen von 5, 10 und 100 mg/kg täglich in einer Suspension mit Gummi arabicum mit der Schlundsonde appliziert wurde. Eine erste Gruppe erhielt das Präparat in den verschiedenen Dosen nur 3 Wochen vor der Operation, eine zweite Gruppe 3 Wochen vor der Operation und 5 Wochen nach der Operation und bei der dritten Gruppe wurde erst 3 Wochen nach der Operation mit der Behandlung begonnen. Es wurde eine gleichzeitig operierte Kontrollgruppe, die kein Methylthiouracil erhielt, mitgeführt.
2. Jod wurde in Form der Lugol'schen Lösung (5 % wässriger Lösung von Jod in Kaliumjodid) peroral gegeben und zwar in einer Menge von 1–2 Tropfen täglich, vermischt mit der Nahrung. Um die Wirkung auf den normalen Druck festzustellen, wurde Jod in dieser Form einer Gruppe von Tieren während 8 Wochen verabreicht.

   Die Wirkung auf den Hochdruck wurde an zwei Gruppen von Tieren untersucht. Eine Gruppe erhielt Jod während 3 Wochen vor und 5 Wochen nach der Operation, die andere erst 3 Wochen nach der Operation.
3. Thyroxin wurde als 2 ‰ Lösung entweder mit der Nahrung vermischt per os zugeführt und zwar in einer Menge von 10 mg/kg oder auch subkutan in Dosen von 1 mg/kg injiziert. Ebenso wie Jod wurde Thyroxin zunächst während 8 Wochen an nicht operierten Tieren auf seine Blutdruckwirkung untersucht. Eine weitere Gruppe erhielt 3 Wochen vor und 5 Wochen nach der Operation Thyroxin und die letzte erst 3 Wochen nach der Operation für eine Zeitdauer von 5 Wochen.
4. Kombinierte Behandlung mit Methylthiouracil und Jod. Eine Gruppe erhielt zunächst 2 Wochen vor der Operation Lugol'sche Lösung in der angegebenen Dosierung, nach der Operation für 5 Wochen Lugol'sche Lösung und Methylthiouracil 100 mg/kg. Eine andere Gruppe wurde ebenfalls während 2 Wochen vor der Operation mit Lugol'scher Lösung behandelt, bekam nach der Operation für zwei Wochen nur Lugol'sche Lösung und anschliessend für weitere 5 Wochen Methylthiouracil 100 mg/kg. Eine dritte Gruppe erhielt nach gleicher Vorbehandlung 3 Wochen nach der Operation gleichzeitig Lugol'sche Lösung und Methylthiouracil 100 mg/kg. Daneben wurden Untersuchungen mit einer Dosierung von 10 mg/kg Methylthiouracil durchgeführt, jedoch ohne Jodvorbehandlung vor der Operation. Eine Gruppe bekam nach der Operation zunächst 3 Wochen Lugol'sche Lösung und anschliessend 5 Wochen Lugol'sche Lösung und Methylthiouracil (10 mg/kg), eine zweite sofort nach der Operation eine Kombination von Lugol'scher Lösung und Methylthiouracil für die Dauer von 5 Wochen.
5. Bei der kombinierten Behandlung mit Methylthiouracil und Thyroxin wurde eine Gruppe sofort nach der Operation für 5 Wochen mit Methylthiouracil (10 mg/kg) und Thyroxin (10 mg/kg) behandelt, während einer zweiten beide Präparate in gleicher Dosierung erst 3 Wochen nach der Operation gegeben wurden.
6. Bei der kombinierten Behandlung mit Methylthiouracil und Priscol wurden sofort nach der Operation zwei Gruppen von Tieren 5 mg/kg Priscol täglich s.c. injiziert.

Eine dieser beiden Gruppen erhielt gleichzeitig 3 Wochen nach der Operation zusätzlich 100 mg/kg Methylthiouracil p.o.

Um festzustellen, ob die Wirkung von Methylthiouracil auf den Blutdruck der grundumsatzsenkenden Wirkung parallel geht, wurden einige ergänzende Stoffwechseluntersuchungen mit der Stoffwechselapparatur nach Hecht (10) durchgeführt.

Ergebnisse

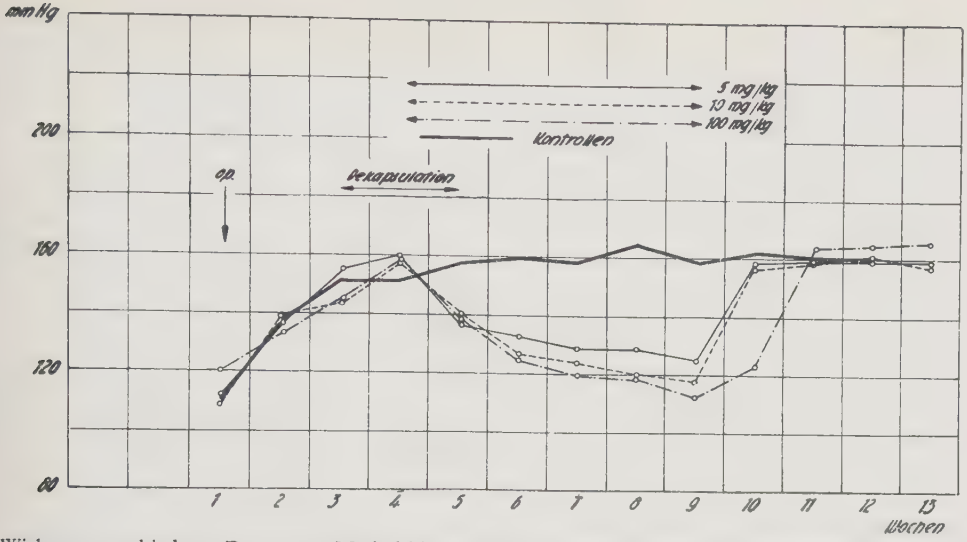
1. *Wirkung von Methylthiouracil auf den experimentellen Hochdruck*

Die in Abbildung 1 wiedergegebene Durchschnittskurve der Blutdruckwerte der unbehandelten Kontrollgruppe zeigt zunächst den üblicherweise bei unserer Methode auftretenden Blutdruckanstieg. Der Ausgangswert vor der Operation liegt während 2 Wochen bei 110 mm Hg. Nach der Operation steigt der Druck innerhalb einer Woche auf einen Durchschnittswert von 138 mm Hg, nach 2 Wochen auf 152 mm Hg und bleibt dann etwa auf dieser Höhe. Nach 4 Wochen beträgt er 157 mm und nach 5 Wochen 160 mm, d.h. also, der während der ersten beiden Wochen rasche Anstieg verlangsamt sich von der 3. Woche an beträchtlich und der Druck nimmt nur noch unbedeutend im Verlaufe des Versuches zu. Durch die Dekapsulierung nach der 3.–4. Woche kommt es zu keinem Druckabfall, die Durchschnittswerte nehmen sogar im Anschluss daran noch leicht zu.

Ein ganz ähnliches Verhalten zeigen zunächst die drei verschiedenen Versuchsgruppen. Von Ausgangswerten zwischen 109 bis 120 mm Hg ausgehend steigt nach der Operation der Druck während drei Wochen etwa gleich schnell an und erreicht ein Maximum von 157–160 mm Hg. Mit Beginn der Methylthiouracilbehandlung drei Wochen nach der Operation, kommt es zu einem beträchtlichen Druckabfall, der am ausgesprochensten bei einer Dosierung von 100 mg/kg täglich und deutlich geringer bei täglichen Gaben von 10 und 5 mg/kg ist. Die tiefsten Werte sind dabei ungefähr drei Wochen nach Beginn der Behandlung erreicht, im Anschluss daran fällt der Druck nur noch unwesentlich ab. Mit 100 mg/kg gelingt es, während der Behandlungsdauer den Druck unter den Ausgangsdruck zu senken, während mit der Dosis von 10 und 5 mg/kg die Ausgangsdruckhöhe vor der Operation nicht ganz erreicht wird. Nach Aussetzen der Methylthiouracilbehandlung kommt es zu raschem Wiederanstieg des Druckes, der bei den Gruppen mit niedrigerer Dosierung die Maximalhöhe vor Behandlungsbeginn bereits wieder erreicht, während er bei der Gruppe mit 100 mg/kg täglich etwas langsamer ansteigt und erst nach 2 Wochen wieder auf einen Wert von 164 mm Hg gelangt. Bis zum Versuchsende, 4 Wochen nach Absetzen der Behandlung mit Methylthiouracil, bleibt dann der Hochdruck auf der einmal erreichten Höhe.

Neben dieser therapeutischen Beeinflussung eines bereits entwickelten Hochdruckes durch Methylthiouracil wurde versucht, durch prophylaktische Gaben der gleichen Dosen von Methylthiouracil den Druckanstieg nach Operation zu hemmen. Aus den in Abbildung 2 zusammengestellten Kurven dieser Versuchsgruppe geht hervor, dass die Dosis von 5 mg/kg täglich, wenn sie drei Wochen lang vor der Operation gegeben wird, keine Beeinflussung auf Druckanstieg und Druckhöhe auszuüben vermag. Dagegen kommt es nach Vorbehandlung mit 10 mg/kg und noch deutlicher nach 100 mg/kg zu einer deutlichen Verlangsamung des Druckanstieges, sodass die Kurve der Druckmittelwerte erst nach 4, bzw. 5 Wochen die der Kontrollgruppe, bzw. die der mit 5 mg/kg täglich behandelten Gruppe erreicht. Anschliessend von der 6. bis 10. Woche verlaufen die Kurven dann ungefähr gleich, d. h. eine Wirkung der Vorbehandlung mit Methylthiouracil ist nicht mehr nachweisbar.

Abb. 1



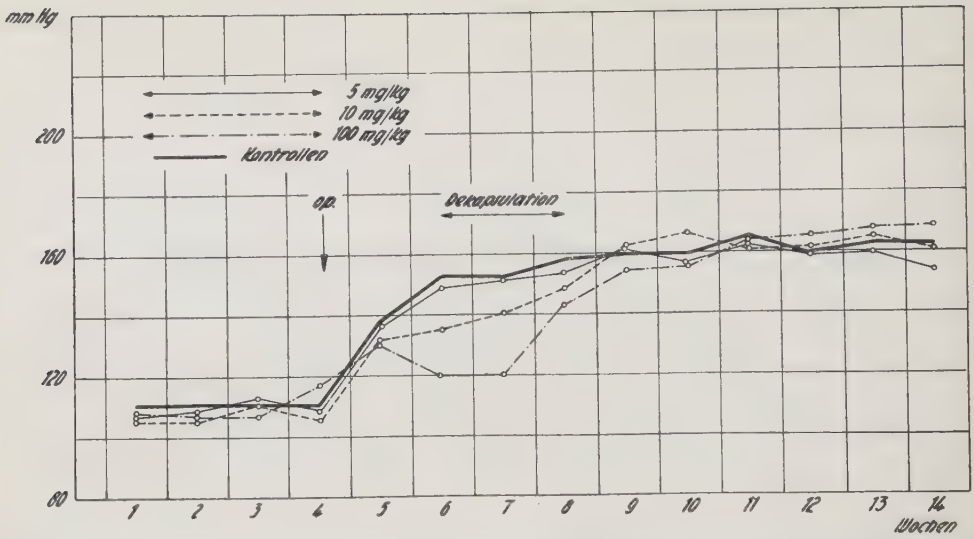
Wirkung verschiedener Dosen von Methylthiouracil auf den experimentellen Hochdruck der Ratte. Die horizontalen Pfeile geben die Behandlungsdauer an. Die Kurven verbinden die jeweiligen Durchschnittswerte der verschieden behandelten Gruppen.

Die Tatsache, dass es gelingt, eine gewisse zeitliche Verzögerung des Druckanstieges durch Behandlung mit Methylthiouracil vor der Operation zu erzielen, ist insofern auffallend, als bei den in Abbildung 1 dargestellten Kurven der Druck nach Absetzen der Methylthiouracilbehandlung innerhalb 1 bis maximal 2 Wochen wieder auf seinen Ausgangspunkt zurückkehrte. Es scheint demnach ein Unterschied zwischen prophylaktischer und kurativer Behandlung insofern zu bestehen, als die Wirkung von Methylthiouracil auf den bereits ausgebildeten Hochdruck von kürzerer Dauer ist als auf den sich entwickelnden.

Es wurden daher in einer weiteren Versuchsanordnung prophylaktische und therapeutische Gaben von Methylthiouracil kombiniert. Die Tiere erhielten zunächst 3 Wochen vor der Operation Methylthiouracil in verschiedener Dosierung (5, 10 und 100 mg/kg) und anschliessend an die Operation noch für weitere 5 Wochen. Aus den in Abbildung 3 dargestellten Kurven der verschiedenen Gruppen geht hervor, dass es trotz der ständigen Behandlung mit Methylthiouracil zu einem Blutdruckanstieg in allen drei Gruppen kommt. Die Durchschnittswerte nach einer Woche sind zwar etwas niedriger als die der Kontrollgruppe und nehmen mit Ausnahme der mit 10 mg/kg behandelten Gruppe nicht mehr zu. In der dritten Woche nach der Operation kommt es dann zu einer Drucksenkung, die besonders ausgesprochen bei der mit 100 und 10 mg/kg behandelten Gruppe ist. Nach Absetzen der Behandlung steigen die Druckkurven innerhalb zwei Wochen steil an und erreichen die Durchschnittswerte der Kontrollgruppe.

Bei diesem Versuch hat sich somit ergeben, dass trotz der ständigen Behandlung mit Dosen von Methylthiouracil, die eine Senkung eines bestehenden Hochdruckes bewirken, durch die Operation ein Blutdruckanstieg eintreten kann. Dieser ist allerdings zunächst nur gering und nicht mit dem ohne Methylthiouracilbehandlung auftretenden

Abb. 2



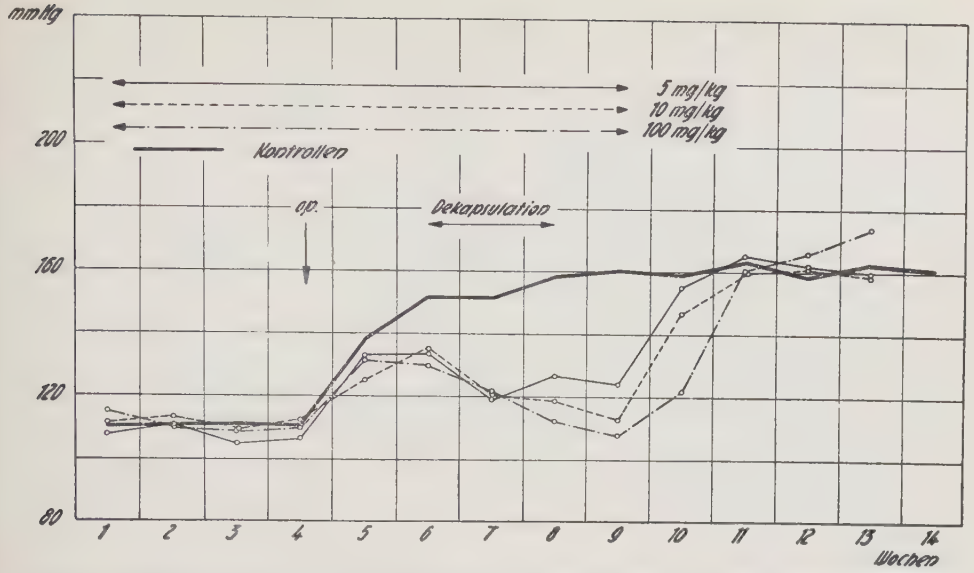
Wirkung verschiedener Dosen von Methylthiouracil auf die Entwicklung des experimentellen Hochdruckes der Ratte. Die horizontalen Pfeile geben die Behandlungsdauer an. Mit 10 mg/kg noch angedeutete Hemmung des Druckanstieges, mit 100 mg/kg ausgesprochene Verzögerung des Druckanstieges. Mittelwertkurven wie in Abb. 1.

zu vergleichen. Durch die weitere Zufuhr von Methylthiouracil gelingt es jedoch, den anfänglichen Druckanstieg wieder aufzuheben. Weiterhin steigt nach Absetzen der Methylthiouracilbehandlung die Druckkurve auf Werte an, die denen der unbehandelten Kontrollgruppe entsprechen. Dies kann bedeuten, dass die Methylthiouracilbehandlung den Blutdruckanstieg hemmt, dass aber die für sein Zustandekommen verantwortlichen Veränderungen trotzdem auftreten, sodass nach Absetzen der Behandlung der bis dahin latente Hypertonus nun manifest wird.

Der nach der geschilderten Methode erzeugte renale Hochdruck kann somit durch geeignete Dosen von Methylthiouracil gesenkt, bzw. seine Entwicklung weitgehend abgeschwächt oder unterdrückt werden. Dafür ist jedoch eine Dauerbehandlung erforderlich, da der Druck nach Absetzen wieder ansteigt.

Um festzustellen, ob es sich bei der Methylthiouracilwirkung auf den experimentellen Hochdruck um eine allgemeine Stoffwechselsenkung infolge der thyreostatischen Wirkung handelt, oder ob andere Faktoren dafür ausschlaggebend sind, wurden gleichzeitig Untersuchungen über die Beeinflussung des Ruhestoffwechsels durchgeführt. Zunächst konnte festgestellt werden, dass der Grundumsatz von Ratten mit experimentellem Hochdruck nicht gesteigert ist und dem von normotonischen Tieren gleicher Grösse entspricht. Dosen von 5 und 10 mg/kg Methylthiouracil, die wie aus den mitgeteilten Versuchen hervorgeht, eine deutliche Wirkung auf den experimentellen Hochdruck besitzen, beeinflussen den Grundumsatz auch bei länger dauernder Behandlung entweder gar nicht oder nur unwesentlich. Dagegen führt die Dosis von 100 mg/kg zu einer deutlichen Grundumsatzsenkung, sodass hier eine gewisse Parallelität zwischen blutdrucksenkender und Grundumsatz vermindernder Wirkung besteht. Die Tatsache, dass jedoch auch Dosen ohne sicheren Einfluss auf den Grundumsatz zu einer Senkung

Abb. 3



Wirkung verschiedener Dosen von Methylthiouracil auf Entwicklung und Verlauf des experimentellen Hochdrucks der Ratte. Durch fortlaufende Behandlung mit Methylthiouracil gelingt es, den Druckanstieg zu vermindern, aber nicht völlig aufzuheben. Mittelwertskurven wie in Abb. 1.

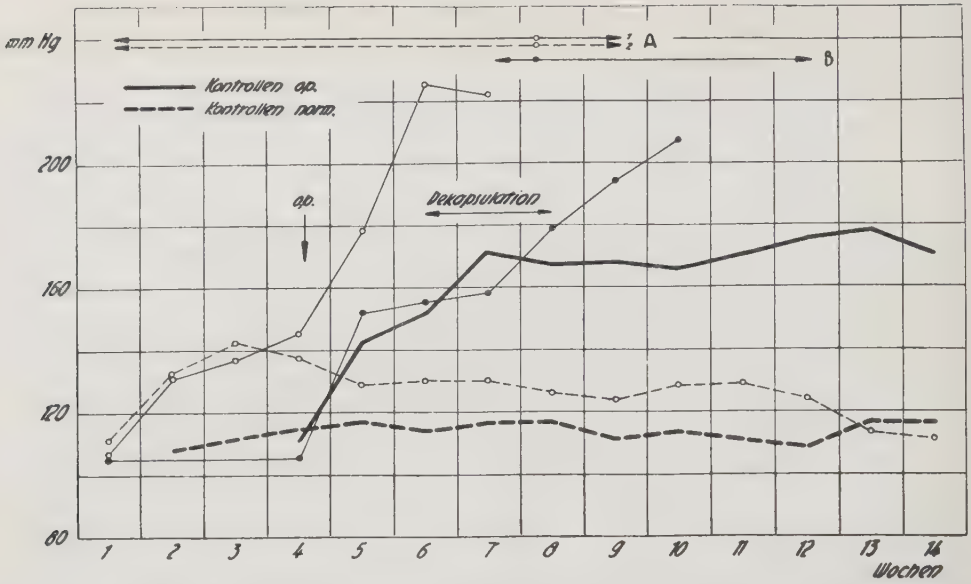
des Hochdruckes führen, spricht nicht dafür, dass das Methylthiouracil ausschliesslich wegen seiner thyreostatischen Wirkung den experimentellen Hochdruck senkt. Es sei denn, dass niedrige Dosen von Methylthiouracil zwar nicht zu einer messbaren Grundumsatzsenkung, aber doch zu einer Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion führen, die mit den üblichen Methoden nicht nachweisbar ist.

2. *Wirkung von Jod und von Thyroxin auf den experimentellen Hochdruck*

Aus der Möglichkeit, durch eine thyreostatisch wirkende Substanz einen hemmenden Einfluss auf den experimentellen Hochdruck auszuüben, ergab sich die Fragestellung, ob umgekehrt Substanzen mit fördernder Wirkung auf die Schilddrüsenfunktion den entgegengesetzten Effekt zur Folge haben. Es wurden daher zuerst Jod und Thyroxin bezüglich ihrer Wirkung auf den normalen Blutdruck untersucht. Dabei liess sich feststellen, dass Jod in Form der Lugol'schen Lösung per os und Thyroxin ebenfalls per os mit der Nahrung gegeben, eine deutliche drucksteigernde Wirkung am Normaltier besitzen. Wie aus Abbildung 4 hervorgeht, erreicht dieser Druckanstieg etwa 2 Wochen nach Behandlungsbeginn sein Maximum und fällt dann in der dritten Woche wieder auf einen etwas niedrigeren Wert, der jedoch ebenfalls noch beträchtlich über dem Ausgangswert liegt. Durch Jod- und Thyroxingaben lassen sich Durchschnittswerte von 140 mm Hg erreichen, in einigen Fällen konnten auch noch stärkere Drucksteigerungen festgestellt werden, einmal bis zu 165 mm Hg. Nach Absetzen der Behandlung fällt der Druck im Verlaufe von 1–3 Wochen wieder auf seinen ursprünglichen Wert und zwar bei den mit Jod behandelten Tieren im allgemeinen etwas rascher als nach Thyroxin.

Zeigt sich somit schon beim nicht operierten Tier eine deutliche drucksteigernde Wirkung nach Jod und Thyroxin, so ist diese beim hypertonischen Tier teilweise noch

Abb. 4



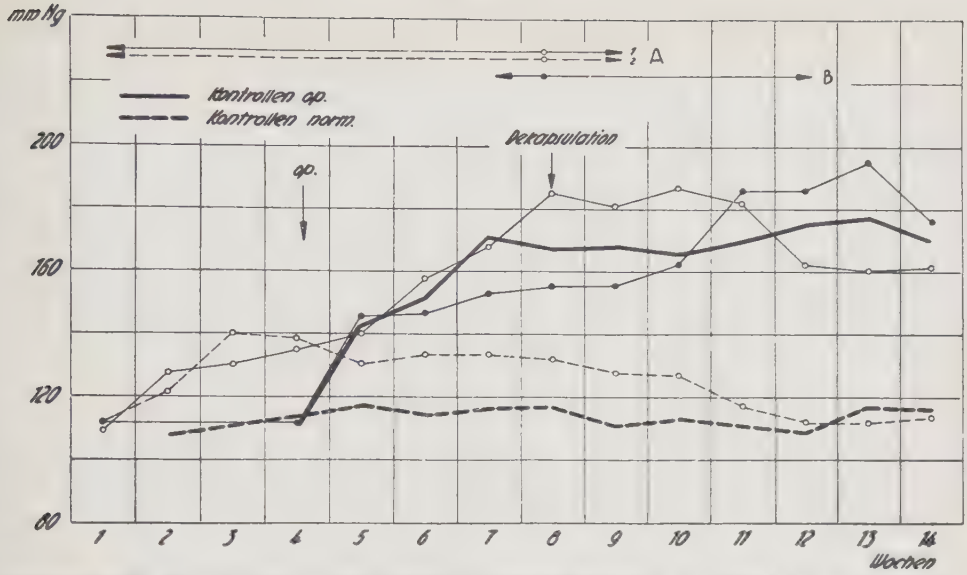
Wirkung von Thyroxin auf den normalen Blutdruck (2 o--o) und den experimentellen Hochdruck (1 o--o) (bzw. • —•). Die horizontalen Pfeile geben die jeweilige Behandlungsdauer an. Thyroxin führt beim normotonischen Tier zu Druckanstieg und verstärkt die Drucksteigerung beim experimentell hypertonischen Tier. Wegen der hohen Mortalität der mit Thyroxin behandelten experimentell hypertonischen Tiere konnten die Kurven dieser Gruppe nicht weiter verfolgt werden. Mittelwertskurven wie in Abb. 1.

ausgesprochener und zwar sowohl bei Behandlung vor der Operation als auch bei Gabe an hypertonischen Tieren.

In Abbildung 4 und 5 sind zunächst die Kurven von zwei Gruppen von Tieren dargestellt, die vor der Operation in gleicher Weise wie die oben beschriebenen, nicht operierten Tiere mit Jod und Thyroxin behandelt wurden. Wieder ist der Druckanstieg deutlich und zum Zeitpunkt der Operation sind die Tiere bereits leicht hypertonisch. Die Durchschnittskurve der Druckwerte der jodbehandelten Tiere steigt dann zunächst langsam, von der zweiten Woche nach der Operation aber steiler an und erreicht nach drei Wochen Werte, die über denen der unbehandelten Kontrollgruppe liegen. Nach Beendigung der Jodbehandlung werden zunächst noch Werte gemessen, die über denen der Kontrollgruppe liegen und erst nach etwa drei Wochen fällt der Druck etwas ab.

Bei der mit Thyroxin behandelten Gruppe kommt es nach der Operation zu einem besonders steilen, sehr beträchtlichen Druckanstieg, so dass die Durchschnittskurve einen Wert von 225 mm Hg erreicht, zwei Wochen nach der Operation. Bis zur 3. Woche bleibt die Kurve dann annähernd auf diesem Maximum. Die Tiere wurden zu diesem Zeitpunkt getötet. Bei Gabe von Jod und Thyroxin beim bereits entwickelten Hochdruck tritt eine zusätzliche Drucksteigerung ein. Die ebenfalls in Abbildung 4 und 5 wiedergegebenen Durchschnittswerte dieser Versuchsgruppen zeigen zunächst ein Ansteigen nach der Operation auf Werte von 153 bzw. 157 mm Hg innerhalb von drei Wochen. Durch die jetzt einsetzende Jodbehandlung wird der Durchschnittswert der

Abb. 5



Wirkung von Jod (Lugol'scher Lösung) auf den normalen Blutdruck (2 o—o) und den experimentellen Hochdruck (1 o—o, bzw. • — •). Geringere zusätzliche Drucksteigerung als durch Thyroxin. Die durch Jod bedingte zusätzliche Drucksteigerung bei den hypertonischen Tieren setzt erst nach über 2 Wochen ein.

einen Gruppe allerdings anfangs nicht wesentlich beeinflusst und erst drei Wochen nach Beginn der Behandlung kommt es zu einem stärkeren Ansteigen der Kurve auf einen Durchschnittswert von 185 bzw. 195 mm Hg, wobei der Maximalwert erst eine Woche nach Absetzen der Behandlung erreicht wird. 2 Wochen nach Aufhören der Behandlung ist mit 175 mm Hg der Wert der Kontrollgruppe annähernd wieder erreicht. Unter Thyroxingaben verläuft auch bei dieser Versuchsanordnung die Kurve wesentlich steiler. Bereits eine Woche nach Behandlungsbeginn ist der Durchschnittswert um 20 mm Hg auf 180 mm Hg gestiegen, nach zwei Wochen beträgt er 194 mm und nach drei Wochen 207 mm Hg. Ebenso wie bei der anderen mit Thyroxin behandelten Gruppe wurden auch diese Tiere 3 Wochen nach Beginn der Thyroxinbehandlung getötet.

Die Behandlung mit Jod und Thyroxin hat somit ergeben, dass dadurch nicht nur der normale Blutdruck gesteigert wird, sondern auch der experimentelle Hochdruck eine zusätzliche Steigerung erfährt und zwar gleichgültig, ob die Behandlung gleichzeitig mit der Operation einsetzt oder erst zu einem Zeitpunkt, an dem bereits ein Hochdruck entwickelt ist. Das eine Mal wird der experimentelle Hochdruck also gleichsam auf einen „Jod"-Hochdruck aufgepfropft, während sich das andere Mal ein „Jod"-Hochdruck zu einem experimentellen Hochdruck addiert. Die daraus resultierenden Werte entsprechen allerdings nicht genau der Summe der durch Jodbehandlung, bzw. Operation zu erzielenden Blutdrucksteigerungen, jedoch macht die jeweils auftretende zusätzliche Drucksteigerung wahrscheinlich, dass den beiden Hochdruckformen ein unterschiedlicher, weitgehend unabhängiger Mechanismus zu Grunde liegt.

Sowohl die Jodbehandlung als auch besonders die mit Thyroxin geht mit Zeichen thyreotoxischer Wirkung einher. Die Tiere zeigen allgemeine Unruhe, Bewegungsdrang, ungenügende Gewichtszunahme, teilweise auch -abnahme, struppiges Fell usw. Die

Mortalität in diesen Gruppen ist wesentlich höher als bei den unbehandelten Vergleichstieren oder bei den mit Methylthiouracil behandelten. Die Operation wird schlechter vertragen, die Operationsmortalität ist grösser und die Tiere, die die Operation überleben, sterben innerhalb kürzerer Zeit als die Tiere ohne Jodbehandlung. Für dieses rasche Absterben dürfte in erster Linie die Intoxikation mit Jod, bzw. Thyroxin verantwortlich zu machen sein und weniger der gegenüber der Kontrollgruppe übermässig gesteigerte Blutdruck.

Um einen Anhaltspunkt für den Entstehungsmechanismus der zusätzlichen Blutdrucksteigerung zu haben, wurde orientierend die Herzfrequenz bei einer Anzahl von hypertonischen Tieren ohne zusätzliche Behandlung und bei Tieren mit zusätzlicher Behandlung von Thyroxin, Jod und Methylthiouracil bestimmt. Die dabei erhaltenen Durchschnittswerte für die Herzfrequenz sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Die Bestimmung der Herzfrequenz erfolgte nur palpatorisch und stellt somit lediglich einen ungefähren Anhaltspunkt dar.

Durchschnitts-Frequenz/Minute

Tabelle 1

normale Ratten	*hyperton. Ratten*	*hyperton. Ratten* + *Thyroxin* 10 mg/kg	*hyperton. Ratten* + *M'thiouracil* 100 mg/kg
262 (220–300)	264 (220–288)	347 (298–400)	176 (130–208)

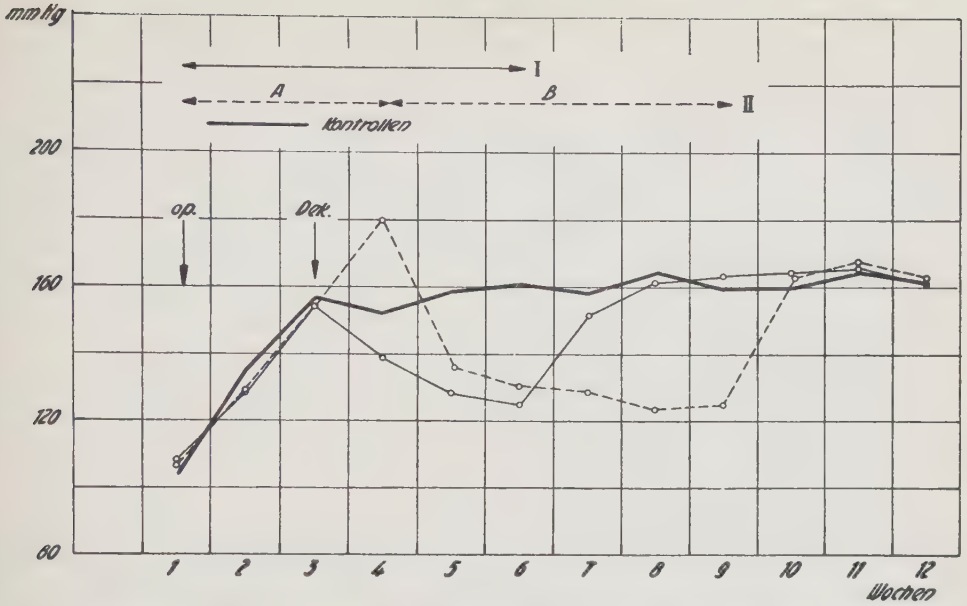
Die Zahlen in Klammern geben die in der betreffenden Gruppe beobachtete minimale, bzw. maximale Frequenz an.

Die Herzfrequenz wird also durch den Hochdruck allein praktisch nicht beeinflusst und die bei den hypertonischen Tieren gefundenen Werte entsprechen annähernd denen der Normaltiere. Dagegen wird durch Thyroxin die Herzfrequenz erheblich gesteigert, während es durch Methylthiouracil zu einer Senkung kommt. Auch die von uns verabreichte Joddosis führte zu deutlicher Herzfrequenzzunahme, die allerdings weniger deutlich war als die nach Thyroxin. Für die nach Thyroxin auftretende Blutdrucksteigerung kann somit wahrscheinlich wenigstens teilweise ein erhöhtes Minutenvolumen verantwortlich gemacht werden. Dadurch lässt sich aber auch die Tatsache, dass sich die Blutdrucksteigerung nach Thyroxin zur renal bedingten addiert, erklären. Ob die nach Methylthiouracil eintretende Verminderung des Minutenvolumens ursächlich für die Beeinflussung des experimentellen Hochdruckes in Frage kommt, kann auf Grund der vorliegenden Beobachtungen nicht sicher entschieden werden, doch ist die Möglichkeit einer Drucksenkung infolge Verminderung des Minutenvolumens nicht auszuschliessen.

3. *Wirkung kombinierter Gaben von Methylthiouracil und Jod, bzw. Thyroxin auf den experimentellen Hochdruck*

Versuche mit gleichzeitiger Gabe von Methylthiouracil und Jod, bzw. Thyroxin schienen bis zu einem gewissen Grade geeignet, Einblick in den Wirkungsmechanismus der Beeinflussung des experimentellen Hochdruckes durch Methylthiouracil zu bieten. Vor allem sollte durch diese Versuche die Frage weiter abgeklärt werden, ob es sich bei der Methylthiouracilwirkung um eine Eigenwirkung besonderer Art auf den renalen Hochdruck handelt oder ob anzunehmen ist, dass die thyreostatische Wirkung gleichzeitig für die Blutdrucksenkung verantwortlich zu machen ist.

Abb. 6



Wirkung kombinierter Behandlung mit Jod (Lugol'scher Lösung) und Methylthiouracil auf den experimentellen Hochdruck. I. Gleichzeitige Gaben von täglich 2 Tropfen Lugol'scher Lösung und 10 mg/kg Methylthiouracil. II. Nach alleiniger Gabe von Lugol'scher Lösung (A) wird Methylthiouracil (10 mg/kg) zur täglichen Jod-Dosis hinzugefügt. Bei beiden Versuchsanordnungen überwiegt die Methylthiouracilwirkung auf den Blutdruck. Mittelwertskurven wie in Abb. 1.

Zunächst wurde die Beeinflussung der Methylthiouracilwirkung durch gleichzeitige Jodgaben untersucht. Die in den Abbildungen 6 und 7 zusammengestellten Kurven geben die Blutdruckdurchschnittswerte der einzelnen Versuchsgruppen an. Die Kurve der Kontrollgruppe, deren Tiere gleichzeitig mit denen der anderen Versuchsgruppen operiert wurden, zeigt das gewohnte Bild. Anstieg des Druckes innerhalb von drei Wochen nach der Operation bis zu einem Wert von annähernd 160 mm Hg und dann anschliessend bis zum Versuchsende nach 10 Wochen annähernd konstante Werte. Zunächst wurde Jod und Methylthiouracil (10 mg/kg) einer Gruppe direkt nach der Operation gegeben (Abbildung 6). Der Druckanstieg während der ersten zwei Wochen nach der Operation entspricht dabei etwa dem der Kontrollgruppe und erreicht einen Wert von 155 mm Hg. Dann jedoch beginnt bei gleicher Behandlung der Druck abzufallen und zwar in ähnlicher Weise wie in Abbildung 3. Nach 10 mg/kg Methylthiouracil allein und nach 5 Wochen Gesamtbehandlungsdauer ist ein Wert von 125 mm Hg erreicht, der allerdings noch über dem Ausgangsblutdruck liegt. Nach Absetzen der Behandlung steigt die Druckkurve innerhalb von 2 Wochen steil an und erreicht die Werte der Kontrollgruppe, die dann bis zum Versuchsende nach weitern fünf Wochen innegehalten werden.

Erhalten die Tiere nach der Operation zunächst für 3 Wochen nur Jod in Form der Lugol'schen Lösung und dann für weitere 5 Wochen Jod und Methylthiouracil kombiniert, so kommt es anfangs zu dem aus Abbildung 4 bekannten steileren Anstieg der Kurve unter der Jodbehandlung, wobei nach drei Wochen ein Durchschnittswert von 180 mm Hg erreicht wird. Mit Einsetzen der gleichzeitigen Methylthiouracilgaben tritt

ein steiler Abfall auf bis zu Werten, die denen der ersten Versuchsgruppe entsprechen (125 mm Hg). Nach Absetzen der Behandlung erfolgt der Anstieg in gleicher Weise wie bei der anderen Gruppe und die Werte der Kontrollgruppe sind nach 1–2 Wochen wieder erreicht.

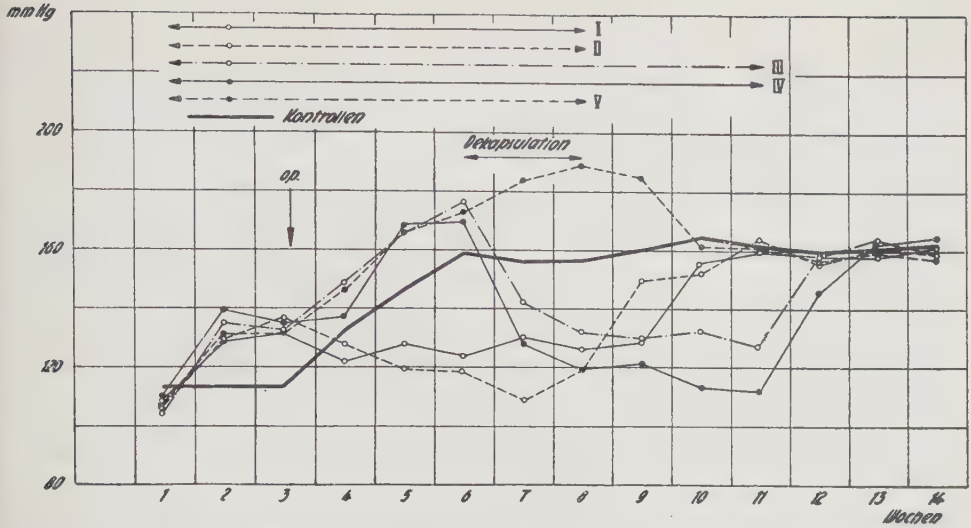
Im Vergleich zur Behandlung mit Methylthiouracil allein fällt bei den kombiniert behandelten Tieren zunächst auf, dass der Druckanstieg nach der Operation trotz Methylthiouracil genau so verläuft wie bei der Kontrollgruppe und dass sich die Methylthiouracilwirkung erst nach über zwei Wochen einzustellen beginnt. Anschliessend verläuft die Kurve aber sehr ähnlich der Abbildung 3 und weist keine typischen Unterschiede auf. Auch die Kurve der erst drei Wochen nach Operation mit Methylthiouracil behandelten Tiere gleicht trotz der gleichzeitigen Jodgabe weitgehend der der Abbildung 1. Der Druckabfall ist allerdings noch ausgesprochener wohl wegen des infolge der Jodbehandlung höhern Ausgangsdruckes.

In Abbildung 7 sind die Ergebnisse bei einer etwas andern Versuchsanordnung zusammengestellt. Die Tiere der fünf verschiedenen Versuchsgruppen wurden zunächst alle mit Lugol'scher Lösung (täglich 2 Tropfen) während 2 Wochen vor der Operation behandelt. Unter dieser Behandlung zeigt der Blutdruck den bereits bekannten Anstieg auf Durchschnittswerte von 130 bis 140 mm Hg.

Nach der Operation erhielt Gruppe 1 die gleiche Joddosis weiter und zusätzlich täglich 100 mg/kg Methylthiouracil, während Gruppe 2 nur Methylthiouracil ohne gleichzeitige Jodgabe bekam. Die Kurven beider Gruppen verlaufen zunächst während zwei Wochen sehr ähnlich, es kommt nicht zum Druckanstieg, sondern gleich nach der Operation zu einem allmählichen Abfall. Bei Gruppe 2 ist dieser ausgesprochener und setzt sich bis zu vier Wochen nach der Operation fort, während bei Gruppe 1 der Druck annähernd konstant auf Werten zwischen 120 und 130 mm Hg verbleibt. Nach Absetzen der Behandlung steigen die beiden Kurven innerhalb von zwei Wochen steil an und erreichen die Durchschnittswerte der operierten Kontrollgruppen. Auch bei Vorbehandlung mit Jod wird somit eine ganz ähnliche Wirkung bei kombinierten Gaben von Jod und Methylthiouracil in den angewandten Dosen erzielt wie bei kombinierter Behandlung nach Operation ohne Jodvorbehandlung. Auffallend ist jedoch sowohl im Vergleich zu dem Verhalten der in Abbildung 3 wiedergegebenen Kurven bei Methylthiouracilbehandlung allein als auch zu dem bei kombinierter Behandlung nach Operation (Abbildung 6), dass der Druck bei den Jod-vorbehandelten Tieren nach der Operation keinen primären Anstieg aufweist, sondern bereits in der ersten Woche nach Operation einen Abfall zeigt. Bis zu einem gewissen Grade ist diese sofortige Druckabnahme dem besonders ausgeprägten, steilen Abfall der Kurve bei den Jod-vorbehandelten Tieren der Abbildung 6 vergleichbar, bei denen nach Einsetzen der Methylthiouracilbehandlung der Blutdruck von höheren Ausgangswerten steiler abfiel als bei nicht mit Jod vorbehandelten Tieren.

Ändert man die Versuchsordnung und gibt nach der Operation zunächst für drei weitere Wochen Jod in Form der Lugol'schen Lösung, so zeigen die Kurven den bekannten steilen Anstieg im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Drei Wochen nach der Operation erhielt eine Gruppe (3) weiterhin Jod und zusätzlich Methylthiouracil und die andere (4) Methylthiouracil allein. Die Druckkurven beider Gruppen zeigen nach Beginn der Methylthiouracilbehandlung einen Abfall innerhalb zwei Wochen und dann ein Einstellen auf den erreichten tiefsten Wert. Der Druckabfall ist bei der Gruppe, die kombiniert Jod und Methylthiouracil erhält, etwas weniger ausgesprochen und geht nicht wie bei der nur mit Methylthiouracil behandelten bis auf den Ausgangswert zurück. Es zeigt sich also auch hier ebenso wie bei den sofort nach der Operation behandelten

Abb. 7



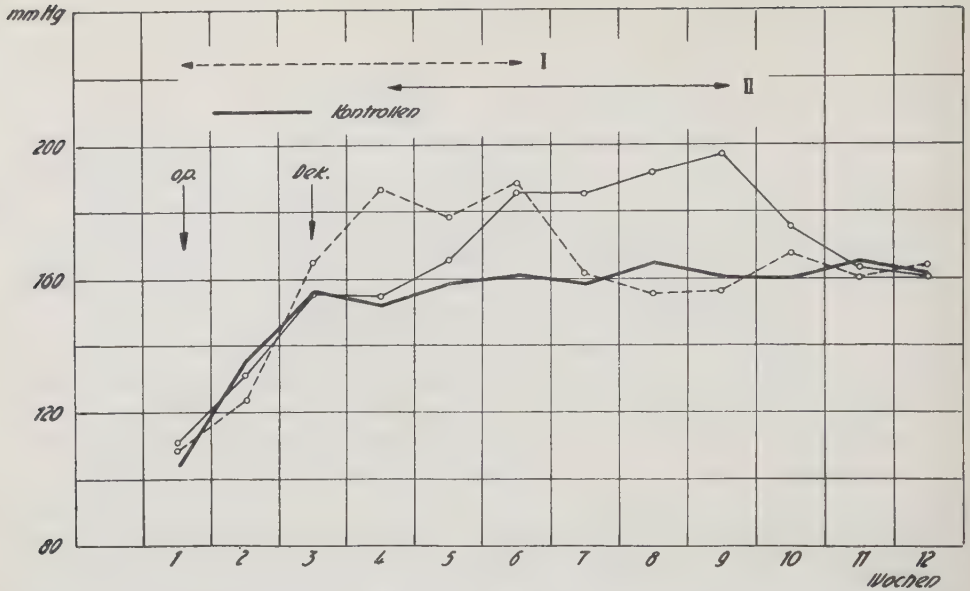
Wirkung kombinierter Behandlung mit Jod (Lugol'sche Lösung) und Methylthiouracil auf den experimentellen Hochdruck. Alle 5 Gruppen erhielten während 2 Wochen vor der Operation Jod (Lugol'sche Lösung). Gruppe I erhielt nach der Operation zusätzlich 100 mg/kg Methylthiouracil, Gruppe II die gleiche Methylthiouracildosis, jedoch kein Jod mehr. Die Gruppen III und IV erhielten nach der Operation zunächst nur Jod für weitere 3 Wochen. Dann wurde für Gruppe III Methylthiouracil (100 mg/kg) zusätzlich gegeben, während Gruppe IV Methylthiouracil, jedoch kein Jod mehr bekam. Die Tiere der Gruppe V erhielten lediglich Jod. Mittelkurven wie in Abb. 1.

Tieren eine etwas stärkere drucksenkende Wirkung, wenn Methylthiouracil allein gegeben wird. Auch durch eine Methylthiouracildosis von 100 mg/kg gelingt es also nicht, den Druck auf den Ausgangswert zu senken, wenn gleichzeitig Jod gegeben wird. Die Höhe der Dosis von Methylthiouracil scheint demnach innerhalb gewisser Grenzen für die Stärke der Drucksenkung keine wesentliche Rolle zu spielen, bzw. der drucksenkende Effekt lässt sich bei gleichzeitiger Jodgabe durch Steigerung der Dosis nicht verstärken.

Als weitere Versuchsgruppe dieser Versuchsserie sei noch diejenige angeführt, deren Tiere nur Jod erhielten. Sie zeigt das gleiche Verhalten wie die Kurven der Abbildung 5, steiler Anstieg und Erreichen höherer Durchschnittswerte (188 mm Hg) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Nach Absetzen der Jodbehandlung kommt es innerhalb von zwei Wochen zum Druckabfall auf die Werte der Kontrollgruppe. Deutlicher als aus der Kurve der Abbildung 5 geht bei dieser Gruppe der besonders lang anhaltende Druckanstieg hervor, der fünf Wochen anhält, während sonst im allgemeinen bereits nach drei Wochen das Druckmaximum annähernd erreicht ist und nur noch geringfügige weitere Druckzunahmen auftreten.

Die in Abbildung 8 wiedergegebenen Kurven der Druckwerte bei kombinierter Gabe von Thyroxin und Methylthiouracil weisen ein völlig anderes Verhalten auf als die nach zusätzlicher Behandlung mit anorganischem Jod. Sowohl bei Beginn der kombinierten Behandlung sofort nach der Operation als auch bei Einsetzen drei Wochen nach der Operation, wird durch die gleichzeitige Gabe von Thyroxin die drucksenkende Wirkung von Methylthiouracil aufgehoben. Es kommt ebenso wie nach Thyroxin allein zu der für dieses typischen zusätzlichen Steigerung der Druckwerte, sodass das Maxi-

Abb. 8



Wirkung kombinierter Behandlung mit Thyroxin und Methylthiouracil (10 mg/kg) auf den experimentellen Hochdruck. Beginn der kombinierten Behandlung sofort (I) bzw. 3 Wochen nach Operation (II). Trotz Methylthiouracil deutliche Thyroxinwirkung, die sich in zusätzlichem Druckanstieg (entsprechend Abb. 4) äussert. Mittelwerte wie in Abb. 1.

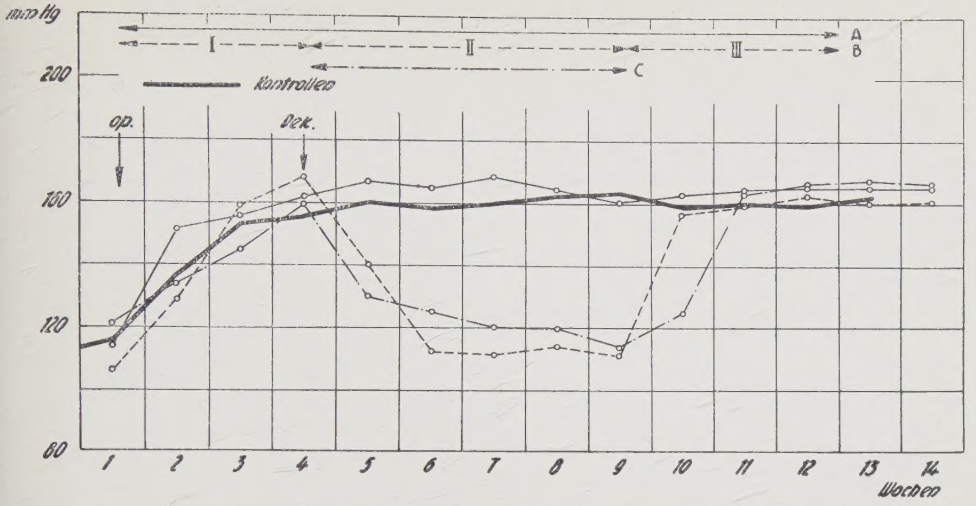
mum nach drei Wochen langer Behandlung mit einem Wert von 185 mm Hg erreicht ist. Bei der Gruppe, bei der mit der Thyroxinapplikation erst drei Wochen nach der Operation begonnen wurde, kommt es zu einem erneuten Druckanstieg und das Maximum der Kurve ist nach weiteren fünf Wochen erreicht. Nach Absetzen der Thyroxinbehandlung fallen beide Kurven auf Werte ab, die etwa denen der Kontrollgruppe entsprechen.

Die mit dieser Versuchsanordnung nachgewiesene Aufhebung der drucksenkenden Wirkung von Methylthiouracil durch Thyroxin steht im Gegensatz zu dem Verhalten nach Jodgaben. Dies spricht jedoch dafür, dass der Angriffspunkt der Methylthiouracilwirkung beim experimentellen Hypertonus im wesentlichen in der Schilddrüse zu suchen ist. Durch die Arbeiten vor allem von Astwood (2) ist als wahrscheinlich anzunehmen, dass durch die thyreostatisch wirkenden Substanzen, unter anderem auch durch Methylthiouracil, der Einbau von Jod in das Tyrosinmolekül, also eine Funktion der Schilddrüsenzelle, gestört ist. Durch die Tatsache, dass Jod allein nicht in der Lage ist, die Methylthiouracilwirkung auf den Hypertonus deutlich zu beeinflussen, dass diese dagegen durch Thyroxin vollständig aufgehoben wird, ist als wahrscheinlich anzunehmen, dass die Wirkung von Methylthiouracil auf den experimentellen Hochdruck durch seine thyreostatische Wirkung bedingt ist.

4. *Wirkung kombinierter Gaben von Methylthiouracil und Priscol*

Ergänzend wurde noch untersucht, in welcher Weise sich die Methylthiouracilwirkung durch gleichzeitige Verabreichung eines Sympathikolytikums – Priscol – beein-

Abb. 9



Wirkung von Priscol (A) (o—o) 5 mg/kg s.c., bzw. kombinierte Behandlung von Priscol und Methylthiouracil (B) auf den experimentellen Hochdruck. Zum Vergleich Wirkung von Methylthiouracil (100 mg/kg). Priscol zeigt in der verwendeten Dosierung weder allein noch in Kombination mit Methylthiouracil eine besondere Wirkung. Mittelwertskurven wie in Abb. 1.

flussen lässt. Es sind bereits mehrfach Untersuchungen über die Wirkung sympathikolytisch wirkender Substanzen auf den experimentellen Hochdruck und besonders auch auf den Hypertonus beim Menschen durchgeführt worden, die aber in der Mehrzahl nicht zu einem befriedigenden Resultat geführt haben. Kürzlich hat Stricker (8) über Untersuchungen berichtet, den experimentellen Hochdruck an der Ratte durch Priscol zu senken. Dabei gelang es nicht, eine sichere Wirkung zu erzielen. Trotzdem schien die Möglichkeit gegeben, durch kombinierte Anwendung von Priscol mit Methylthiouracil zu günstigeren Ergebnissen zu gelangen. Die Kurven der Abbildung 9 zeigen die Blutdruckdurchschnittswerte dieser Versuche.

Die Kurve der Kontrollgruppe steigt innerhalb vier Wochen nach der Operation bis zu einem Maximum von 160 mm Hg an und entspricht somit der üblicherweise auftretenden Drucksteigerung. Eine Vergleichsgruppe wurde nur mit Priscol und zwar täglich 5 mg/kg s.c. behandelt. Die Durchschnittswerte dieser Gruppe steigen etwas steiler an als die Kontrollgruppe, die Kurve entspricht aber dann dieser in ihrem Verlauf. Eine weitere, nach der Operation zunächst für 3 Wochen mit Priscol behandelte Gruppe weist in ihrer Kurve einen noch steileren Anstieg auf und erreicht ein Maximum von 168 mm Hg. Nach drei Wochen erhielten die Tiere dieser Gruppe zusätzlich täglich 100 mg/kg Methylthiouracil. Innerhalb einer Woche kommt es zum steilen Druckabfall, wobei der Ausgangswert nach zwei Wochen erreicht wird. Für die restliche Dauer der Behandlung mit Methylthiouracil und Priscol bleibt der Druck dann konstant, um nach Absetzen der Methylthiouracilgaben unter gleichzeitiger Weiterbehandlung mit Priscol wieder, und zwar innerhalb zwei Wochen, auf den Durchschnittswert der Kontrollgruppe anzusteigen. Eine Gruppe von Tieren wurde in diesem Versuch zur Kontrolle lediglich drei Wochen nach Operation mit Methylthiouracil (100 mg/kg) behandelt. Sie zeigt das gewohnte Bild, Abfall bis zum Ausgangswert und Wiederanstieg auf die Werte der Kontrollgruppe nach Absetzen der Behandlung.

Von Wichtigkeit bei dieser Versuchsanordnung ist somit, dass sich durch zusätzliche Gabe von Priscol zu Methylthiouracil keine Beeinflussung der Methylthiouracilwirkung erzielen lässt. Die Druckwerte nehmen in gleicher Weise ab und steigen vor allem auch nach Aussetzen der Methylthiouracilbehandlung ebenso wieder an wie ohne Priscol.

Zusammenfassung

Es wird über Untersuchungen über die Wirkung von Methylthiouracil, Jod und Thyroxin auf den normalen Blutdruck und den experimentellen renalen Hochdruck der Ratte berichtet.

Methylthiouracil besitzt bereits in Dosen von 5 und 10 mg/kg eine drucksenkende Wirkung auf den experimentellen Hochdruck, während der normale Blutdruck nicht beeinflusst wird. Es handelt sich dabei um Dosen, denen noch keine wesentliche Grundumsatz-senkende Wirkung zukommt. Jod in Form der Lugol'schen Lösung oder als Thyroxin gegeben steigert den normalen Blutdruck und verstärkt den durch Niereneinkapselung hervorgerufenen Hypertonus. Diese zusätzliche Blutdrucksteigerung geht einher mit einem Anstieg der Herzfrequenz.

Durch kombinierte Gabe von Methylthiouracil und Lugol'scher Lösung wird die hemmende Wirkung von Methylthiouracil auf den renalen Hochdruck nicht beeinflusst, dagegen ist bei gleichzeitiger Gabe von Thyroxin diese Wirkung aufgehoben.

Durch gleichzeitige Gabe von Priscol wird die Methylthiouracilwirkung nicht sicher beeinflusst. Priscol allein hatte in der geprüften Dosis keinen sicheren Einfluss auf den experimentellen renalen Hochdruck.

Literaturverzeichnis

1. Glenn und Lasher: Amer. J. Physiol. *124*, 106, 1938
2. Astwood E. B.: Action of certain sulfonamides and of thiourea upon the function of the thyroid gland of the rat
   Endocrinology *32*, 210, 1943
3. Wastl H.: Influence of two thiourea-derivatives on blood pressure in hypertensive rats
   Arch. int. pharm. *71*, 204, 1945
4. Wildberger V.: Zur Frage der Blutdrucksenkung durch Thiouracil
   Schw. med. Wschr. *76*, 305, 1946
5. Di Palma: Disadvantages of thiouracil treatment of angina pectoris
   Am. Heart J. *32*, 411, 1946
   Sharpey-Schafer E. D.: Thiouracil in treatment of congestive heart failure
   Brit. med. J. *2*, 888, 1946
6. Meier R. und F. Zbinden: Neues Verfahren zur exp. Erzeugung permanenten und reversiblen Hochdrucks durch standardisierte Kompression der Niere
   Experientia *2*, 259, 1946
7. Zbinden F.: Neues Verfahren zur Erzeugung permanenten, bzw. reversiblen Hochdrucks durch standardisierte Kompression der Niere
   Helv. Physiol. Acta *4*, 513, 1946
8. Stricker E.: Untersuchungen an experimentell hypertonischen Ratten
   Dissertation Basel 1948
9. Williams J. R., A. Grollman and T. R. Harrison: A simple method for determining the systolic blood pressure of the unanesthetized rat
   J. clin. invest. *18*, 373, 1939
10. Hecht G.: Verbessertes Respirometer für Kleintiere
    Naunyn-Schmiedebergs Arch. *187*, 147, 1937.